



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 209/16, A61K 31/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/06695 (43) Date de publication internationale: 19 février 1998 (19.02.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01276</p> <p>(22) Date de dépôt international: 9 août 1996 (09.08.96)</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray en Yvelines Cedex (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): GREFF, Daniel [FR/FR]; 10, rue du Colombier, F-78490 Mere (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, PL, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: MELATONIN DERIVATIVES AND THEIR USE IN COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DE LA MELATONINE ET LEUR UTILISATION DANS LES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention discloses the synthesis and use of novel lipophilic melatonin homologues of general formula (a) in which R = a C11 to C19 alkyl chain, linear or branched, saturated or unsaturated, hydroxylated or not. These derivatives are preferably obtained by 5-methoxy-tryptamine acylation. They are designed for use in cosmetic or dermopharmaceutical compositions for hydrating, regenerating, anti-seborrheic, anti-wrinkle, bleaching skin treatment and for the prevention of actinic damage caused by the sun and by the atmosphere.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le brevet décrit la synthèse et l'utilisation de nouveaux homologues lipophiles de la mélatonine de formule générale (a) où R = une chaîne alkyl C11 à C19, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non. Ces dérivés sont obtenus préférentiellement par acylation de la 5-methoxy-tryptamine. Ils sont destinés à l'utilisation dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour les traitements hydratants, régénérants, séborégulateurs, anti-âge, blanchissants de la peau ainsi que pour la prévention des dommages actiniques causés par le soleil et l'environnement.</p>			
<p style="text-align: center;">(a)</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DE LA MELATONINE ET LEUR UTILISATION DANS LES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES

compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques

La peau est l'organe le plus grand du corps, mais aussi le plus exposé aux agressions diverses : irritations dues à l'environnement (pollution, allergies), aux intempéries (vent, pluie, froid, rayonnement solaire, dessèchement), aux traitements physiques (rasage, épilation, frottements, chocs). La peau répond à ces agressions par ces moyens de défense que sont l'épaississement de l'épiderme, les systèmes enzymatiques de défense (SOD, catalase, peroxydases), la réponse inflammatoire et/ou immunitaire, 10 la sécrétion séborrhéique.

Aider la peau dans cette tâche est le but de la cosmétologie et dermatopharmacologie modernes. Ces disciplines y parviennent en apportant des molécules ou substances stimulantes, protectrices, nourrissantes, réparatrices.

15 La molécule appelée mélatonine (N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine) est naturellement produite dans la glande pinéale, elle possède un grand nombre de propriétés biologiques. Essentiellement elle intervient dans les processus de la régulation du rythme circadien, mais de nombreuses activités systémiques ont été décrites.

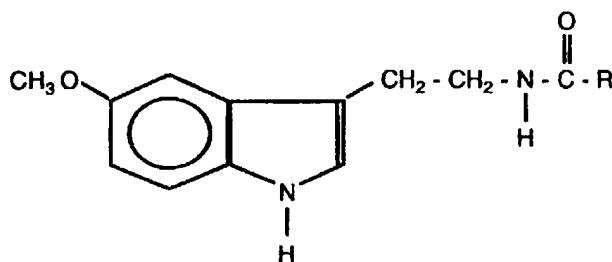
20 Son emploi dermatologique ou cosmétique a été proposé dans un certain nombre de brevets :

Les brevets JP 61221104 (Shiseido) et EP 438856 (Shiseido) revendentiquent l'utilisation de la mélatonine pour protéger la peau contre l'irradiation UV et le vieillissement actinique qui en résulte, le brevet JP61212512 (Shiseido)

25 décrit la mélatonine en tant que stimulateur de la croissance des cheveux. Techniquement, cette substance pose le problème de l'absorption cutanée: la mélatonine n'est pas très soluble dans les excipients cosmétiques ou dermatopharmaceutiques habituels. Les brevets WO95/02404 et WO87/00432 décrivent des systèmes d'administration

30 transdermique qui tentent de remédier, par une technologie de délivrance contrôlée, au problème de solubilité et de diffusion.

La découverte objet du présent brevet est le fait que des substances homologues de la mélatonine, portant un groupe N-acyl à longue chaîne grasse à la place du groupe N-acétyl, possèdent une affinité accrue pour la peau et permettent de pénétrer plus facilement dans les couches épidermiques et dermiques. Ces substances peuvent ensuite être désacylées enzymatiquement dans la peau pour libérer la 5-méthoxytryptamine (5-MT), le précurseur de la mélatonine, mais également une molécule active en elle-même. Les dérivés objets du présent brevet correspondent à la formule générale



où R = une chaîne alkyle C11 à C19, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non.

La synthèse de ces molécules est effectuée à partir de la 5-méthoxytryptamine, l'attachement de la chaîne acyle se fait par les méthodes connues des anhydrides mixtes, des esters activés, des chlorures d'acide et autres activateurs de couplage amide.

A titre d'exemple nous décrivons la synthèse de la N-palmitoyl-5-methoxytryptamine :

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une sonde thermométrique, d'une agitation, d'une ampoule de coulée et d'une arrivée d'argon, on introduit la 5-méthoxytryptamine (9.5 g) et 200 ml de tétrahydrofurane (THF). On coule à une température comprise entre -5°C et +5°C en 10 minutes le chlorure de palmitoyle (14.4g), puis en 5 minutes entre -5°C et +5°C la triéthylamine (5.3g).

Après la fin de la réaction (suivie par CCM) on laisse revenir à température ambiante, on filtre la suspension ; le filtrat est concentré, recristallisé dans 140 ml de toluène. Après lavage et séchage, on obtient 16.9 g de poudre blanche : N-Palmitoyl-5-méthoxytryptamine (rendement 79%), point de fusion : 99-100°C. R_f (plaque Merck 1.05554 ; acétate d'éthyle) : 0.70, monotache à UV 254 nm.

5 Les analyses C,H,N, IR et RMN confirment la structure du produit obtenu. De la même façon on prépare les dérivés N-lauroyl, N-myristoyl, N-stéaroyl, N-arachidoyl, N-béhenoyl, N-palmitoleyl, N-oléoyl,

10 N-linoléoyl, N-linolénoyl et N-arachidonyl, N-aleurétoyl (9,10,16-trihydroxypalmitoyl) de la 5-méthoxytryptamine.

Ces molécules sont plus facilement incorporées dans des produits cosmétiques ; elles peuvent être émulsifiées, dissoutes dans les excipients solubilisants (glycols, polyols, solvants polyéthoxylés), incluses dans des 15 liposomes. En plus, ces dérivés lipophiles possèdent une plus forte affinité pour l'épiderme et donc une activité cosmétique accrue.

L'essai suivant montre l'avantage de la structure lipophile des dérivés mélatoniques :

Exemple n° 1:

20 [¹²⁵I]-2-iodomélatonine et [¹²⁵I]-2-iodo-5-méthoxy-N-palmitoyltryptamine sont appliqués en solution diluée sur un explant de peau, monté dans une cellule de diffusion du type Frantz. Après 30 minutes, 1 heures, 2 heures et 4 heures on étudie le bilan de pénétration : on enlève les couches supérieures de l'épiderme par "stripping" à l'aide d'un auto-adhésif, on 25 sépare l'épiderme du derme par un traitement à la trypsine et/ou à la soude, et on récolte le liquide de survie de la partie réceptrice des cellules de diffusion. On évalue la quantité de molécules radioactives dans chacune des fractions par comptage scintigraphique après minéralisation des échantillons.

Les résultats montrent que le dérivé lipophile N-palmitoyl-5-30 méthoxytryptamine se concentre dans l'épiderme (radioactivité 155 fois plus forte que pour l'épiderme traité à la mélatonine) et dans les strippings plus profonds.

Peu de radioactivité est trouvée dans le derme et dans le liquide de survie. L'essentiel de la mélatonine non modifiée se trouve dans les toutes premières couches de stripping, donc à un niveau de pénétration où l'activité biologique du produit n'est pas garantie.

5 Les dérivés homologues de la mélatonine objets du présent brevet sont donc particulièrement bien adaptés à une utilisation cosmétique ou dermopharmaceutique par voie topique. En outre, ils ne sont pas irritants, sont bien tolérés, stables et efficaces.

A titre d'exemple non limitatif on cite une crème formulée avec le dérivé

10 N-lauroyl-5-MT :

Exemple n° 2

Solution du dérivé N-lauroyl-5-MT incorporé dans une crème de type soin du visage :

15	Brij ^R 721	2.4
15	Brij ^R 72	2.6
	Arlamol ^R E	8.0
	Cire d'abeille	0.5
	Abil ^R ZP 2434	3.0
	Propylène glycol	3.0
20	Carbopol ^R 941	0.25
	Triéthanolamine	0.25
	N-lauroyl-5-MT à 2% dans l'ethoxydiglycol	7.5
	Eau, conservateurs, parfums qsp	100 g.

25 L'activité cosmétique de ces dérivés se manifeste par un meilleur aspect de la peau : plus hydratée, moins ridée, plus claire et d'un teint homogène, rafferme et plus tonique comme le montre l'étude suivante :

Exemple n° 3 :

25 personnes féminines âgées entre 32 et 59 ans ont appliqué une crème contenant 1.5% de N-palmitoyl-5-MT pendant 4 semaines sur une partie 30 du visage, et une crème placebo sur l'autre, à leur insu.

L'évaluation de l'état de la peau par examen clinique, par auto-évaluation et par diverses méthodes quantitatives (sébométrie, cornéométrie, fermométrie) a montré une très bonne tolérance des crèmes, une amélioration des signes cliniques des peaux sèches, des peaux grasses, des décolorations locales. Selon les mesures de séborrhée, la sécrétion de sébum a diminué de 27% sur le côté traité, elle est restée stable sur le côté placebo. La peau est mieux hydratée (+35%) sur les sites traités, et plus ferme (augmentation du tonus de 31% contre -2% pour le placebo) par rapport aux valeurs initiales.

10 Les dérivés homologues de la mélatonine objets du présent brevet peuvent être utilisés dans toute forme galénique habituellement utilisés en formulation cosmétique ou dermatopharmaceutique : émulsion H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, baumes, mousses, lotions corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, sans que cette liste soit limitative.

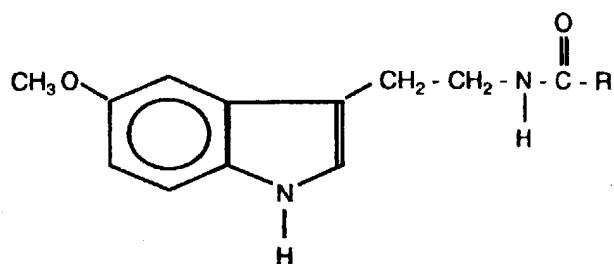
15 La concentration d'utilisation de ces dérivés dans le produit cosmétique fini peut varier entre 0.0001 et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.001 et 1 % , particulièrement préférentiellement entre 0.01 et 0.1% au poids de la composition totale.

20 Les dérivés homologues de la mélatonine objets du présent brevet peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique : lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

25 Les dérivés homologues de la mélatonine sous toutes leurs formes galéniques (poudre, solution, émulsion) peuvent être utilisés dans les domaines cosmétique et dermatopharmaceutique pour leur activité anti-ride, anti-âge, régulatrice de séborrhée, hydratante, raffermissante, protectrice contre les effets de l'irradiation UV. Ils sont avantageusement employés dans les produits pour peaux sensibles, les crèmes solaires et après-solaires, les produits pour soins du visage et du corps, les lotions de massage du cuir chevelu, les produits de prévention du vieillissement.

REVENDICATIONS

1) Dérivés homologues de la mélatonine synthétique à usage cosmétique ou dermopharmaceutique correspondant à la formule générale



5 où R = une chaîne alkyle C11 à C19, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non.

2) Dérivés homologues de la mélatonine synthétique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'ils sont obtenus par acylation de la fonction aminée du 5-méthoxytryptamine avec les acides gras choisis parmi les suivants : acide laurique, myristique, palmitique, stéarique, arachidique, bénénique, palmitoléique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, aleurétique.

10

3) Dérivés homologues de la mélatonine synthétique selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce que le dérivé homologue de la mélatonine est préférentiellement la N-Palmitoyl-5-méthoxytryptamine.

15

4) Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un dérivé homologue de la mélatonine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, préalablement solubilisé dans des solvants utilisables dans les domaines cosmétiques et dermatopharmaceutiques comme l'eau, l'éthanol, le propanol ou isopropanol, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.

10 5) Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un dérivé homologue de la mélatonine selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 préalablement incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

15 6) Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent le ou les dérivés homologues de la mélatonine selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 à des concentrations qui peuvent varier entre 0.0001% (p/p) et 10%, préférentiellement entre 0.001 et 1% (p/p) et particulièrement entre 0.01 et 0.1% en poids de la composition totale.

20 7) Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 caractérisées en ce qu'elles représentent toute forme galénique employée en cosmétique ou dermatopharmacie à savoir les émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, baumes, mousses, lotions corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays.

30

8) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 caractérisées en ce que les dérivés homologues de la mélatonine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 sont combinés dans les produits finis avec tout autre ingrédient

5 habituellement utilisé en cosmétique ou dermopharmacie : lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

9) Utilisations des dérivés homologues de la mélatonine selon l'une quelconque de revendications 1 à 3 dans les compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 4 à 8 pour les soins de la peau ou du cuir chevelu, particulièrement tous les soins hydratants, raffermissants, anti-rides, anti-séborrhéiques.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/FR 96/01276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D209/16 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 06955 A (PULITZER ITALIANA S.R.L.) 30 April 1992 the whole document -----	1,4-9
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 83, no. 2, - 1994 WASHINGTON US, pages 216-218, XP000422956 R. T. BLICKENSTAFF ET AL: "Potential radioprotective agents. Homologs of melatonin" see table 1 -----	1,2

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1 Date of the actual completion of the international search 10 April 1997	Date of mailing of the international search report 21.04.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/FR 96/01276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9206955 A	30-04-92	IT 1243846 B AT 111450 T AU 8715491 A DE 69104054 D DE 69104054 T EP 0553155 A	28-06-94 15-09-94 20-05-92 20-10-94 02-02-95 04-08-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Ref. Internationale No
PCT/FR 96/01276

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D209/16 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 92 06955 A (PULITZER ITALIANA S.R.L.) 30 Avril 1992 * document complet *	1,4-9
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 83, no. 2, - 1994 WASHINGTON US, pages 216-218, XP000422956 R. T. BLICKENSTAFF ET AL: "Potential radioprotective agents. Homologs of melatonin" voir tableau 1	1,2

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 Avril 1997	21.04.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Do: **PCT/FR 96/01276** Internationale No

PCT/FR 96/01276

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9206955 A	30-04-92	IT 1243846 B AT 111450 T AU 8715491 A DE 69104054 D DE 69104054 T EP 0553155 A	28-06-94 15-09-94 20-05-92 20-10-94 02-02-95 04-08-93
<hr/>			